

本文引用: 吴正飞, 谢丽萍, 黄盼黎, 莫姿姿, 张樱芳. 基于肠道菌群探讨中医药治疗慢性肾衰竭的研究进展 [J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(8): 1531–1535.

基于肠道菌群探讨中医药治疗慢性肾衰竭的研究进展

吴正飞¹, 谢丽萍^{2*}, 黄盼黎¹, 莫姿姿¹, 张樱芳¹

1. 广西中医药大学研究生院, 广西 南宁 530001; 2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530002

〔摘要〕 肠道菌群与慢性肾衰竭(chronic renal failure, CRF)之间存在双向调节:一方面,肠源性尿毒症毒素(gut-derived uremic toxin, GDUT)直接影响 CRF 的进展;另一方面,CRF 患者的肠道微生态紊乱,大量 GDUT 产生。肠道菌群是循环发生的始动因子,肠道微生态紊乱使肠毒素累积,进而引起肠道屏障的破坏,大量肠毒素入血,引发一系列与肾脏相关的炎症、氧化、促纤维化机制反应,导致 CRF 进展。基于中医药研究现状,查阅相关文献,通过综述硫酸吲哚酚、硫酸对甲酚和氧化三甲胺等主要 GDUT 影响 CRF 的作用机制,并探讨中医药治疗基于肠道菌群干预 CRF 进展的研究现状,为未来临床疾病的治疗提供参考。

〔关键词〕 肠道菌群;慢性肾衰竭;肠源性尿毒症毒素;中医药治疗;研究进展

〔中图分类号〕R256.5

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.08.029

Research progress on Chinese medicine in treating chronic renal failure based on intestinal flora

WU Zhengfei¹, XIE Liping^{2*}, HUANG Panli¹, MO Zizi¹, ZHANG Yingfang¹

1. Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530001, China; 2. The First Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530002, China

〔Abstract〕 There is a dual-direction regulation between intestinal flora and chronic renal failure (CRF). On the one hand, gut-derived uremic toxin (GDUT) directly affect the progress of CRF. On the other hand, the intestinal microecology of CRF patients is in disorder, and a large number of GDUT are produced. Intestinal flora is the initial factor of this circulation. Intestinal microecological disorder causes the accumulation of enterotoxins, which in turn causes the destruction of the intestinal barrier. A large number of enterotoxins enter the blood, triggering a series of kidney-related reactions including inflammation, oxidation, and pro-fibrosis, leading to the progress of CRF. Based on the current research status of Chinese medicine and relevant literature, the action mechanism of main GDUT which affect CRF such as indoxyl sulfate, p-cresol sulfate and trimethylamine oxide was reviewed, and the research status of Chinese medicine in the intervention of CRF progress based on intestinal flora was discussed, so as to provide reference for the treatment of clinical diseases in the future.

〔Keywords〕 intestinal flora; chronic renal failure; gut-derived uremic toxins; Chinese medicine treatment; research progress

慢性肾衰竭(chronic renal failure, CRF)的发病率长期居高不下,据数据统计,我国 CRF 的患病率为 10.8%^[1]。研究表明,肠道菌群与 CRF 之间存在

双向调节,肠道菌群的失调破坏了肠黏膜的完整性,增加了血清中肠源性尿毒症毒素(gut-derived uremic toxin, GDUT)的含量,加快 CRF 的进展,同时血

〔收稿日期〕2023-03-25

〔基金项目〕广西重点研发计划项目(桂科计字[2020]159号)。

〔第一作者〕吴正飞,男,硕士研究生,研究方向:中医药防治肾脏疾病。

〔通信作者〕* 谢丽萍,女,硕士,主任医师,硕士研究生导师,E-mail:xlping083@126.com。

液蓄积的尿毒素又加剧肠道屏障的瓦解,导致肠道微生态紊乱,这是肠-肾轴理论的核心内容^[2-3]。此外,CRF 的药物治疗、血液透析等也会损伤肠道屏障,影响肠道微生态稳定^[4]。血清尿毒症毒素会催化一系列与肾脏相关的炎症、氧化、促纤维化机制反应,导致肾功能持续下降,引起 CRF 进展。二者构成一个循环,肠道是其中的重要一环,通过影响 GDUT 产生及代谢、修复肠道屏障、调节肠道菌群等肠道干预治疗来延缓 CRF 的进展具有重要意义。

1 CRF 状态下肠道微生态的变化

肠道菌群参与人体营养物质的代谢并转化为人体的氨基酸、维生素、脂肪酸等。由桥粒、黏着连接和紧密连接共同组成的肠上皮细胞层是最重要的屏障,紧密连接是肠上皮细胞(intestinal epithelium cell, IEC)之间最关键的连接方式。肠上皮杯状细胞分泌黏蛋白,在上皮黏膜形成黏液保护层^[5]。此外,其他防御机制还包括细胞免疫、抗菌肽和抗炎反应。肠道菌群相互作用与影响,形成一种极其复杂又动态变化的细菌联合体,对人类健康和疾病进展有重要影响。

1.1 肠道菌群失调

CRF 患者肠道菌群的种类、结构有着显著的改变。通过对 520 份慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者的粪便样本中肠道菌群的特征分析^[6],发现与正常人相比,有 42 个菌属的丰度存在明显差异,其中与脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)、脲酶、吲哚、对甲酚和三甲胺形成酶相关的菌属显著富集,产生短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)的菌属丰度降低。吲哚、对甲酚和三甲胺是某些 GDUT 的前体物质,与肾脏的炎症、氧化、促纤维化机制密切相关^[7];LPS 是一种内毒素,可介导炎症反应,增加肠道通透性;SCFA 是结肠细胞的能量来源,可激活叉头样转录因子 3 受体信号通路,参与肾素分泌的调节,诱导调节性 T 细胞中白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)的增加,增强肠道免疫^[8]。

1.2 肠道黏膜破坏

随着肾小球滤过率下降,尿素在血中蓄积,经肠黏膜分泌进入肠腔,由细菌脲酶水解为氨和氢氧化铵,并破坏肠上皮紧密连接蛋白(Claudin-1、Occludin 和 ZO-1)结构^[9]。尿素的水解产物使肠道的 pH 值升高,促使肠道菌群的再分布,导致代谢脲酶、吲哚和对甲酚的菌群增加;肠蠕动减弱,延长了结肠排空时间,毒素在肠腔积累,加剧了肠黏膜损伤^[10]。芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)信号是

肠屏障的关键组成部分,AhR 被不同配体激活,产生的结果呈双极性,正常人体中,AhR 配体活化 IEC 或肠道免疫细胞中的 AhR,调节肠道黏膜免疫稳态^[11]。肠道菌群紊乱会影响 AhR 信号的正性调节^[12]。硫酸吲哚酚通过上调干扰素调节因子 1 的表达,抑制动力相关蛋白 1 的表达,并抑制 IEC 的自噬,损伤肠道屏障^[13]。此外,在使用利尿剂或是血液透析过程中,内脏血液灌注不足引起肠血管缺血和肠壁水肿,会导致肠上皮屏障的损伤。

1.3 GDUT 蓄积

GDUT 是指由肠道微生物代谢合成的尿毒症毒素,常见有硫酸吲哚酚(indoxyl sulfate, IS)、硫酸对甲酚(p-cresyl sulfate, PCS)和氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO),它们是影响肠道微生态的稳定和 CRF 进展的关键物质。

1.3.1 IS 和 PCS 蓄积 IS 和 PCS 分别由结肠菌群代谢的色氨酸和酪氨酸产生,常规透析治疗难以清除。酪氨酸经肠道菌群代谢后,通过氧化反应转化为对羟基苯乙酸(p-hydroxyphenylacetic acid, PHA),PHA 脱羧形成对甲酚,经肠道黏膜和肝脏中的芳基转移酶转化为 PCS^[14]。吲哚是 IS 的前体物质,由色氨酸经肠道细菌代谢产生,经门静脉进入肝脏进行羟化、硫酸化过程转化为 IS^[15]。

肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)的活化是肾纤维化的主要机制之一。IS 和 PCS 刺激机体的氧化应激并激活 RAS 和转化生长因子(transforming growth factor, TGF)/Smad 通路,上调肾素、血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)、血管紧张素 II 1 型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT1R)的表达,增加 TGF- β 1 水平,TGF- β 1 激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路诱导上皮-间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)^[16]。肾小管细胞的 EMT 是肾纤维化的根本原因^[17]。

NADPH 氧化酶(NADPH oxidase, NOX)也参与了肾纤维化的过程。PCS 提高人近端肾小管细胞 HK-2 及肾脏中 NOX 亚基的 mRNA 和蛋白表达水平,通过蛋白激酶 C/磷脂酰肌醇 3-激酶通路激活 NOX,刺激活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,诱导 TGF- β 1 的生成,促进肾纤维化^[18]。此外,ROS 进一步损伤血管内皮细胞及平滑肌细胞,甚至诱导心肌细胞凋亡,引发心血管疾病(cerebrovascular disease, CVD)^[19]。

IS 在 HK-2 细胞中通过 NOX/ROS 通路激活 mTORC1,增加肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis fac-

tor- α , TNF- α)、IL-6 等促炎细胞因子的表达,并诱导 EMT 促使肾脏进入纤维化过程^[20]。IS 激活 HK-2 细胞产生核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B),导致抗氧化酶-1 表达下降,核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid2-related factor 2, Nrf2) 下调,加重肾小管的氧化应激^[21]。IS 和吡啶类化合物作为芳香烃受体(aromatic hydrocarbon receptor, AHR)配体激活 AHR 信号,NF- κ B、Nrf2 相关信号通路也参与其中,促使肾小球、肾小管细胞进行性损伤,导致肾小球硬化和肾间质纤维化,从而加剧 CRF^[22-23]。

1.3.2 TMAO 蓄积 TMAO 的前体物质来源于食物中的胆碱、左旋肉碱等,由肠道菌群代谢成三甲胺(trimethylamine, TMA),经门静脉系统到达肝脏,由肝内的肝黄素单加氧酶氧化形成 TMAO^[24]。TMAO 与 CVD 关系密切,TMAO 通过激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体和线粒体 ROS 的表达,介导全身血管炎症反应^[25]。ZHANG 等^[26]在探究抑制肠源性 TMAO 的生成是否对小鼠 CRF 与 CVD 的疾病进展产生影响的研究中,发现 TMAO 通过刺激 NF- κ B 蛋白,增加肾上皮细胞炎症因子的表达,促进 CRF 的进展,而抑制 TMAO 的产生可以延缓 CRF 进展,减少 CVD 的发生。CVD 是引发 CRF 患者死亡的主要因素,而 TMAO 可作为 CRF 患者 5 年内死亡率的独立预测因子^[27]。

2 中医药通过干预肠道菌群及其代谢物延缓 CRF 进展

CRF 在中医学中无记载,但根据其症状,可归属为“水肿”“虚劳”“癃闭”等疾病范畴。其主要病位在脾、肾,基本病机为虚实夹杂、本虚标实,本虚为脾肾亏虚,标实以水湿、湿热、瘀血、浊毒为主,常用健脾益肾、化瘀降浊之法^[28]。现代研究发现,口服中药有效成分的析出,依赖于胃肠道的转化,肠道菌群的加入,能增强中药药效^[29]。中药灌肠利用肠黏膜的血流丰富、表面积大、半渗透性等特点,可增加血药浓度,减少药效流失,并能促进肠道蠕动,增加尿毒症毒素的排出^[30]。

中药通过肠道缓解 CRF 进展的途径有:恢复肠道环境,包括调整肠道菌群结构、修复肠道黏膜;减少尿毒症毒素的生成或增加排出;减轻人体微炎症反应等^[31-34]。

2.1 中药单体及其提取物

治“瘀”之法贯穿 CRF 治疗的始终,三七有活血化瘀之效。研究发现,三七提取物及其活性成分对

肠道菌群具有明显的调控作用,尤其是增加益生菌的丰度^[35]。黄志敏等^[36-37]研究发现,三七注射液能通过恢复肠道菌群结构、减少 GDUT 的生成,减轻炎症反应,延缓 CRF 进展。三七总皂苷(panax notoginseng saponins, PNS)是三七的主要活性成分,徐珂等^[38]实验发现,PNS 通过调控 Ang II/AT1R 信号通路,下调 TGF- β 1 水平,减轻肾小管细胞的 EMT。

CRF 患者肠道功能紊乱,毒素累积,即中医所言的“浊”,大黄可通腑泄浊、活血化瘀,能有效减少毒素的积累。研究发现,大黄颗粒能重塑 CRF 大鼠肠道菌群构成,增加结肠上皮 Claudin-1 和 Occludin 蛋白表达,修复肠道屏障,减少 IS、LPS 水平,改善 CRF 大鼠肾功能^[39]。大黄灌肠能增加益生菌的数量、修复肠道屏障以及减少肠毒素水平,改善肾功能^[40]。大黄灌肠可降低 5/6 肾切除 CRF 大鼠血清中 TMAO 和 TMA 水平,抑制炎症因子的表达^[24]。上述研究说明大黄可通过调整肠道菌群结构、减轻微炎症反应、减少 GDUT 等多角度延缓 CRF 进展。

此外,姜黄^[41-42]、黄芪^[43]、黄葵^[44]等也能通过改善肠道菌群、抑制炎症因子合成、减少相关肠毒素,来延缓 CRF 进展。

2.2 中药复方

王宏等^[45]给 CRF 大鼠喂食大黄-丹参制剂,发现其能提高小鼠肠组织中 Occludin、ZO-1 的 mRNA 及蛋白表达,修复肠道屏障,减少尿毒症毒素水平,延缓 CRF 进展。陆静波等^[46-47]研究发现,黄葵四物方能抑制肠道内酪氨酸的氧化代谢途径,减少对甲酚的前体 PHA 的生成,还能直接抑制 PHA 向对甲酚转化的途径,多环节抑制肠道菌群合成对甲酚,减少 PCS 的蓄积,延缓 CRF 的进展。在 CKD 5 期非透析患者基础治疗上使用加味益肾活血方^[48],能增加肠道有益菌群,减少致病菌,并下调炎症因子表达,减轻肠、肾微炎症反应,降低血清肌酐、尿素水平。姚东升等^[49]研究发现,喂食肾衰 II 号方的 CKD 大鼠血清中炎症因子明显减少,肠上皮结构蛋白表达增加,内毒素及 GDUT 减少,微炎症反应缓解,肾小球纤维化减轻。戴铭卉等^[50]研究发现,通腑泄浊方能提高 CKD 大鼠肠道益生菌群丰度,减少 GDUT 及炎症因子水平,并可通过抑制 TGF- β /Smad 信号的表达,减轻肾脏纤维化。翟留玉等^[51]研究发现,尿毒清能促使 CRF 患者的肠道菌群多样性更趋于正常人,减少 GDUT 产生,抑制菌群移位,缓解微炎症反应的发生,截断肾功能减退和肠道菌群紊乱之间的恶性循环。薛秉玮等^[52]发现,复方大黄灌肠液保留灌肠可增加 CRF 患者肠道菌群的多样性,改善肠道菌群结

构,减轻炎症因子水平,改善 CRF。

综上所述,不管是中药单体还是中药复方,均可通过其多层次、多靶点作用于肠道,修复肠道菌群紊乱,修复肠道屏障,来减轻 GDUT 引发的微炎症及氧化应激反应,减轻肾纤维化,达到缓解 CRF 进展的目的。

3 总结与展望

通过肠道干预影响 GDUT 的生成和代谢,是控制 CRF 进展的关键。GDUT 的源头是肠道菌群的分解代谢,CRF 患者的菌群结构明显有异与常人,故通过恢复肠道微生态,重构肠道防御屏障,可减少 GDUT 进入血液,是重要的治疗方向。从中医学角度分析,CRF 患者本质为脾肾亏虚。肠道菌群是人体的共生菌群,辅助人体进行消化代谢,而中医学“脾主运化”,便包括了肠道菌群在消化方面的有益作用。以中药固护脾胃,健运中焦,化生气血,恢复肠道微生态,建立内生防御,所谓“正气存内,邪不可干”,这贴合中医学“治病求本”的思路。

但通过中医药干预肠道菌群延缓 CRF 进展仍存在局限性。(1)中药具有多成分、多靶点、多途径、多作用的优势,能在临床上发挥作用,但中药复杂的作用机制也阻碍了其有效成分及对应信号靶点的研究。虽然中药相关的临床试验和动物实验研究取得了一定成果,但在对有效成分的辨别上仍存在盲区。(2)大多数研究以体内实验为主,缺乏体外细胞实验研究。体内实验反映系统整体反应,在观测作用机制的研究时,难以排除干扰项,而更深入的体外细胞实验可以展露信号机制的深层盲区。(3)肠道是一个整体协同的工厂,肠道菌群更是一个庞大的家族,在已知的肠道菌群研究中,仍缺乏对细菌之间协同机制的认知。

综上所述,通过中医药靶向肠道菌群的丰度,调节益生菌群,修复肠道屏障,控制 GDUT 水平,可达到延缓 CRF 进展的目的。这一研究思路值得深入挖掘,为 CRF 的研究提供新的思路,建立新的靶向目标,这一领域的前景广阔,未来可期。

参考文献

[1] WANG F, YANG C, LONG J, et al. Executive summary for the 2015 annual data report of the China kidney disease network (CK-NET)[J]. *Kidney International*, 2019, 95(3): 501–505.

[2] RYSZ J, FRANCZYK B, AWI SKI J, et al. The impact of CKD on uremic toxins and gut microbiota[J]. *Toxins*, 2021, 13(4): 252.

[3] MEIJERS B K I, EVENEPOEL P. The gut–kidney axis: Indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate and CKD progression[J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2011, 26(3): 759–761.

[4] 韩文贝, 刘莹露, 万毅刚, 等. 慢性肾脏病肠道菌群失调的病理机制、治疗策略及中药的干预作用[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(13): 2425–2432.

[5] MARTENS E C, NEUMANN M, DESAI M S. Interactions of commensal and pathogenic microorganisms with the intestinal mucosal barrier[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2018, 16(8): 457–470.

[6] REN Z, FAN Y, LI A, et al. Alterations of the human gut microbiome in chronic kidney disease[J]. *Advanced Science*, 2020, 7(20): 2001936.

[7] 孙 娴, 徐 硕, 孙 伟. 基于微生态探讨肠源性尿毒症毒素与慢性肾脏病的关系[J]. *中国微生态学杂志*, 2022, 34(2): 228–234.

[8] MAGLIOCCA G, MONE P, DI IORIO B R, et al. Short-chain fatty acids in chronic kidney disease: Focus on inflammation and oxidative stress regulation[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(10): 5354.

[9] VAZIRI N D, YUAN J, NORRIS K. Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in chronic kidney disease[J]. *American Journal of Nephrology*, 2013, 37(1): 1–6.

[10] LAU W L, VAZIRI N D. Urea, a true uremic toxin: The empire strikes back[J]. *Clinical Science*, 2017, 131(1): 3–12.

[11] 周 联, 李雁扬, 罗 霞. 芳香烃受体在肠道黏膜免疫中的功能以及中药干预进展[J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(8): 1017–1023.

[12] 方 懿, 邓谭杰, 吴小妹, 等. 芳香烃受体对肠道屏障的调控作用研究进展[J]. *中国畜牧杂志*, 2023, 59(3): 40–45.

[13] HUANG Y H, ZHOU J, WANG S B, et al. Indoxyl sulfate induces intestinal barrier injury through IRF1–DRP1 axis-mediated mitophagy impairment[J]. *Theranostics*, 2020, 10(16): 7384–7400.

[14] 陆静波. 基于尿素素代谢调控的黄葵四物方防治慢性肾衰作用机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.

[15] YACOB R, WYATT C M. Manipulating the gut microbiome to decrease uremic toxins[J]. *Kidney International*, 2017, 91(3): 521–523.

[16] XU J, LAMOUILLE S, DERYNCK R. TGF- β -induced epithelial to mesenchymal transition[J]. *Cell Research*, 2009, 19(2): 156–172.

[17] SHENG L L, ZHUANG S G. New insights into the role and mechanism of partial epithelial–mesenchymal transition in kidney fibrosis[J]. *Frontiers in Physiology*, 2020, 11: 569322.

[18] WATANABE H, MIYAMOTO Y, HONDA D, et al. P-Cresyl sulfate causes renal tubular cell damage by inducing oxidative stress by activation of NADPH oxidase[J]. *Kidney International*, 2013, 83(4): 582–592.

[19] BADRAN A, NASSER S A, MESMAR J, et al. Reactive oxygen species: Modulators of phenotypic switch of vascular smooth muscle cells[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(22): 8764.

- [20] NAKANO T, WATANABE H, IMAFUKU T, et al. Indoxyl sulfate contributes to mTORC1-induced renal fibrosis via the OAT/NADPH oxidase/ROS pathway[J]. *Toxins*, 2021, 13(12): 909.
- [21] BOLATI D, SHIMIZU H, YISIREYILI M, et al. Indoxyl sulfate, a uremic toxin, downregulates renal expression of Nrf2 through activation of NF- κ B[J]. *BMC Nephrology*, 2013, 14: 56.
- [22] LIU J R, MIAO H, DENG D Q, et al. Gut microbiota-derived tryptophan metabolism mediates renal fibrosis by aryl hydrocarbon receptor signaling activation[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2021, 78(3): 909–922.
- [23] 刘奕耘, 杨广磊, 朱芮弘, 等. 芳香烃受体与慢性肾病发生发展关系的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(10): 1333–1338.
- [24] JI C L, LI Y, MO Y N, et al. Rhubarb Enema decreases circulating trimethylamine N-oxide level and improves renal fibrosis accompanied with gut microbiota change in chronic kidney disease rats[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 780924.
- [25] CHEN M L, ZHU X H, RAN L, et al. Trimethylamine-N-oxide induces vascular inflammation by activating the NLRP3 inflammasome through the SIRT3-SOD2-mtROS signaling pathway[J]. *Journal of the American Heart Association*, 2017, 6(9): e006347.
- [26] ZHANG W C, MIKEDA A, ZUCKERMAN J, et al. Inhibition of microbiota-dependent TMAO production attenuates chronic kidney disease in mice[J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 518.
- [27] TANG W H, WANG Z N, KENNEDY D J, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease[J]. *Circulation Research*, 2015, 116(3): 448–455.
- [28] 熊明月, 王怡. 慢性肾衰竭中医证候研究进展[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2021, 22(11): 1026–1027.
- [29] FENG W W, AO H, PENG C, et al. Gut microbiota, a new frontier to understand traditional Chinese medicines[J]. *Pharmacological Research*, 2019, 142: 176–191.
- [30] 陶芳, 孔薇. 基于肠-肾轴理论研究中药灌肠治疗慢性肾脏病机制的思路探讨[J]. *天津中医药*, 2019, 36(10): 973–976.
- [31] 王英明, 李建省, 闫燕顺, 等. 肠道菌群与慢性肾衰竭的相互作用及中药干预研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(16): 261–269.
- [32] 雍晨, 黄国顺, 葛宏伟, 等. 中医药调节肠道菌群代谢产物氧化三甲胺干预慢性肾脏病及其并发症的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(2): 321–328.
- [33] 梁文杰, 毕建成, 许庆友. NLRP3 炎症小体在慢性肾脏病的表达及中药的干预机制[J]. *中药药理与临床*, 2016, 32(3): 208–211.
- [34] 田海军, 郑艳辉, 俞燕. 慢性肾脏病微炎症状态及其中医药治疗研究进展[J]. *中医药临床杂志*, 2022, 34(9): 1768–1773.
- [35] 杨娅楠, 张芳, 吴崇明. 来源于五加科中药通过调节肠道菌群发挥药理作用的研究进展[J]. *中草药*, 2022, 53(1): 308–316.
- [36] 黄志敏, 黄仁发, 唐宇, 等. 基于肠肾轴理论探讨三七注射液对慢性肾脏病大鼠肠黏膜功能和肠道菌群的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(9): 156–159.
- [37] 邹涵, 黄志敏, 唐宇, 等. 三七注射液对慢性肾衰竭大鼠肠道失调信号通路及肠道菌群结构的影响[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(2): 269–272.
- [38] 徐珂, 黄学宽, 沈清, 等. 三七总皂苷对慢性肾衰竭大鼠 Ang II/AT1R/ERK1/2 信号通路的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2021, 32(10): 1417–1424.
- [39] 罗学文, 曾玉群, 王仕琦, 等. 大黄颗粒对慢性肾脏病大鼠肠道微生态的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2020, 43(8): 668–674.
- [40] 曾玉群. 大黄及其活性物质灌肠对慢性肾脏病模型大鼠作用的分子机制[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [41] PIVARI F, MINGIONE A, PIAZZINI G, et al. Curcumin supplementation (Meriva) modulates inflammation, lipid peroxidation and gut microbiota composition in chronic kidney disease[J]. *Nutrients*, 2022, 14(1): 231.
- [42] GHOSH S S, GEHR T W B, GHOSH S. Curcumin and chronic kidney disease (CKD): Major mode of action through stimulating endogenous intestinal alkaline phosphatase[J]. *Molecules*, 2014, 19(12): 20139–20156.
- [43] 杨洁珂, 王丽, 于千惠, 等. 黄芪多糖对小鼠慢性肾功能衰竭保护作用的机制研究[J]. *天津医药*, 2021, 49 (7): 713–718, 785–786.
- [44] 王颖异, 李建萍, 陆静波, 等. 黄葵减轻慢性肾病模型大鼠体内尿素毒素蓄积的作用及机制研究[J]. *药科学报*, 2019, 54(12): 2267–2276.
- [45] 王宏, 徐娟, 江茜, 等. 大黄-丹参药对对慢性肾衰竭模型大鼠肠源性尿素毒素含量和肠道屏障功能的影响[J]. *中国药房*, 2021, 32(7): 825–831.
- [46] 陆静波, 王颖异, 张森, 等. 黄葵四物方调控肠道菌群中代谢通路干预尿素毒素合成的作用机制研究[J]. *药科学报*, 2020, 55 (6): 1229–1236.
- [47] 陆静波, 王颖异, 彭印, 等. 黄葵四物方对尿素毒素分子硫酸对甲酚在宿主细胞内代谢通路及转运环节的影响[J]. *中草药*, 2021, 52(1): 176–185.
- [48] 桂志红, 黄刚, 王华富, 等. 加味益肾活血方对慢性肾脏病 5 期患者肠道微生态的影响[J]. *南京中医药大学学报*, 2019, 35(3): 258–261.
- [49] 姚东升, 徐琳, 兰天鹰, 等. 肾衰 II 号方对肾功能衰竭大鼠肠通透性及微炎症的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2021, 28 (1): 67–72.
- [50] 戴铭卉, 孔薇. 基于肠肾轴理论探讨通腑泄浊方调节肠道菌群清除慢性肾脏病模型大鼠尿毒症毒素的机制[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2018, 24(8): 1073–1076, 1140.
- [51] 翟留玉, 韩鸢, 路玲, 等. 尿毒清对慢性肾脏病 3~4 期患者肠道微生态影响的临床研究[J]. *天津中医药*, 2022, 39(8): 976–981.
- [52] 薛秉玮, 许佳音. 复方大黄灌肠液对尿毒症患者的作用[J]. *中国微生态学杂志*, 2021, 33(12): 1450–1455.